小分子化合物在干细胞神经分化中的研究进展

李光然[1]　王伟[1,2,3*]

【摘要】神经系统疾病是发生于中枢、周围、自主神经系统的以感觉、运动、意识、自主神经功能障碍为主要表现的疾病，是目前对人类危害最大的疾病之一。随着干细胞生物学的发展，人类在诱导干细胞神经分化方面取得了显著进展，并可能会解决神经修复与再生的关键问题。其中，小分子化合物因其在使用的便捷性、可控性和功能多样性等方面的显着优势，正越来越多地被用于干预和研究干细胞的增殖，分化和重编程等生物学行为。本文针对小分子化合物诱导干细胞神经分化的研究现状作一概述。

【关键词】小分子化合物；干细胞；神经分化；转分化

Research progress of small molecule compounds in neural differentiation of stem cells

Li Guang-ran[1] Wang Wei[2,3*]. 1 School of Graduate, Jinzhou Medical University; 2 Department of Orthopedics Research Institute, Jinzhou Medical University; 3Key Laboratory of Medical Tissue Engineering, Jinzhou Liaoning, 121000, China

【Abstract】

Nervous system diseases occur in the central, peripheral, autonomic nervous system with sensory, motor, consciousness, autonomic nervous dysfunction as the main manifestation of the disease, is currently one of the most harmful to human diseases. With the development of stem cell biology, human beings have made remarkable progress in inducing neural differentiation of stem cells and may solve the key problems of nerve repair and regeneration. Small molecule compounds are increasingly used to intervene and study the biological behaviors of stem cells such as proliferation, differentiation and reprogramming because of their obvious advantages

基金项目：辽宁省自然科学基金面上项目（201602322）

作者单位：1 锦州医科大学附属第一医院；2 锦州医科大学骨外科学研究所；3 辽宁省医学组织工程重点实验室；辽宁锦州 121000

in convenience, controllability and functional diversity.In this paper, the progress of neural cell differentiation induced by small molecule compounds in stem cells is reviewed.

【Key words】Small molecule compound, stem cell, neuronal differentiation, transdifferentiation

1 引言

神经系统损伤常导致细胞死亡、组织破坏，造成神经功能永久性缺失，是长期困扰生物医学界的一大难题。干细胞（stem cell）因其自我更新能力和多分化潜能而对于细胞移植治疗神经系统损失具有巨大的医学价值。然而，干细胞的分化发育受多种内在机制和外在微环境的影响，在自行分化条件下，难以形成单一独特的细胞类型，无法应用于临床。[1,2]因此，如何将干细胞在体外快速、有效地诱导分化成期望的神经细胞群体是研究者所面临的一个巨大挑战。随着化学生物学的发展，小分子化合物作用于特定信号通路、表观遗传过程和其他细胞过程，在诱导干细胞定向分化方面具有巨大优势。首先，小分子的生物学效应通常是快速、可逆和剂量依赖的，通过微调其浓度和组合，可以精确控制特定结果。第二，合成化学可以提供的结构多样性允许小分子的功能优化。第三，与遗传干预相比，小分子的相对容易的处理和使用使得它们在体内外应用以及进一步的治疗发展中更实用。[3]本文就小分子化合物诱导胚胎干细胞、成体干细胞神经分化以及体细胞转分化研究进展作一概述。

2 小分子化合物诱导胚胎干细胞神经分化

人胚胎干细胞（human embryonic stem cells，hESCs）在 1998 年被 Thomson 等[4]首次培育并建立了 5 个人胚胎干细胞系。hESCs 在体外分化获得的各种细胞类型，对临床应用和基础研究具有重要意义。研究者通常采用分步法，使用小分子化合物诱导 hESCs 神经分化。首先诱导 hESCs 分化为神经干/祖细胞，其次进一步诱导产生不同亚型神经细胞。

2.1 小分子化合物诱导 hESCs 分化为神经干/祖细胞

TGF-β信号通路是一个多功能细胞因子大家族，其家族成员参与细胞的生

长、增殖、分化、迁移和凋亡等过程，尤其在胚胎的发育和形成、组织和器官的形成与修复以及免疫应答调节等方面发挥重要的作用。[5]TGF-β信号通路包括至少 30 种相关配体分子，可分为 TGF-β/Activin/Nodal 和 BMP/GDF/MIS 两个亚家族通路。[6]该信号通路的激活首先是 TGF-βs 配体分子与受体结合，从而使受体 TβRs 磷酸化，磷酸化的 TβR-I 直接作用于底物 Smads 蛋白，活化的 Smads 将配体与受体作用的信号从细胞膜、胞浆传递到细胞核内，再与其他核内因子协同激活或抑制靶基因的转录。[7]

TGF-β信号通路的激活通常引起中胚层发育，而研究证实，重组 Noggin 能够抑制 BMP，阻断下游 Smad1、Smad5 和 Smad8 信号通路从而诱导 hESCs 神经分化；[8]同样，小分子化合物 SB431542 显示能够抑制 TGF-β1，阻断下游的 Smad2、Smad3 信号通路，从而增强 hESCs 神经胚状体产生。[9]Chambers 等[10]报告，在贴壁培养条件下两种信号抑制剂（Noggin 和 SB431542）协同作用，足以诱导 80％以上的 hESCs 实现快速和完全的神经分化。单独使用 Noggin 或 SB431542 时，神经外胚层分化的早期标志物 PAX6 阳性率低于 10％，表明联合使用 Noggin 和 SB431542 显著增加神经诱导效率。此诱导方法称为双 Smad 抑制。[5]双 Smad 抑制可能包含以下几个潜在机制，破坏 Activin 和 Nanog 介导的多能网络，[11]抑制 BMP 诱导 hESCs 分化为滋养细胞谱系，[12]通过抑制 Activin 和 BMP 信号来抑制 hESCs 向中/内胚层谱系分化，[13.14]并通过抑制 BMP 促进神经外胚层的分化。[15]随后，研究者相继发现了可以抑制 BMP 信号通路的小分子化合物（dorsomorphin、DMH1 和 LDN193189）可以代替 Noggin，实现了两种小分子化合物协同抑制 Smad 信号通路，促进神经外胚层分化。[5.16.17]

近年来研究表明，在分化的早期阶段，除了双 Smad 抑制，通过 GSK3β抑制剂（BIO 或 CHIR99021）处理细胞，能显著增加神经诱导效率。[17.18]与单纯双 Smad 抑制对比，发现加入 BIO，会引起 PAX6、SOX1 和 NGN2 表达上调。据报道，GSK3β抑制剂 BIO 可激活β-catenin，使其与 TCF1 形成复合物，直接促进 PAX6，SOX1 和 NGN2 的转录。[19]此外，已知β-catenin 与细胞内结构域 Notch 形成复合物并增强 HES1 的表达，进而促进神经干/祖细胞的增殖，抑制其分化。[20]因此，抑制 GSK3β可以激活 Wnt/β-catenin 信号通路，直接增强神经诱导初始步骤相关基因的转录，并且还可以促进神经干/祖细胞的增殖，表明小分子化合

物诱导细胞分化是一种有效的、可以不断改进升级的方法。

2.2 小分子化合物进一步诱导神经干/祖细胞产生不同亚型神经细胞

2.2.1 运动神经元（MNs）

运动神经元（motor neurones，MNs）是一种高度专业化的神经元，位于脊髓腹角，通过轴突以控制肌肉运动。运动神经元退化引发许多退化性疾病，包括脊髓性肌萎缩、肌萎缩性侧索硬化、脊髓延髓性肌萎缩症和脊髓灰质炎等。Chambers 等[10]在双 Smad 抑制后加入脑源性神经营养因子（brain-derived neurotrophic factor，BDNF）、抗坏血酸、音猬因子（sonic hedgehog，SHH）和视黄酸，二周后表达运动神经元标记 ISL1 和 HB9。Liu 等[21]研究表明诱导产生神经外胚层后，在视黄酸、Purmorphamine（SHH 激活剂）以及 CHIR99021 的作用下分化成运动神经元。同样的，Shimojo 和 Du 等[17.18]取得类似研究结果，并且检测运动神经元标记物胆碱乙酰转移酶（ChAT）阳性表达。这可能与诱导液中加入 CHIR99021 激活 WNT 信号通路有关。WNT 信号通路影响脊髓尾侧发育，且 CHIR99021 常被用于人多能干细胞（hPSC）向 MN 分化。[22]

2.2.2 多巴胺神经元

在神经发育过程中，中脑多巴胺（dopamin，DA）神经元起源于位于神经管腹侧中线神经祖细胞。启动特定转录编码使神经祖细胞向 DA 神经元分化，比如 Lmx1a、FoxA2、En1 和 Otx2，此过程受两个调控反馈环（Wnt1-Lmx1a 和 SHH-FoxA2）控制[23]。早期，学者用 SHH 和成纤维细胞生长因子 8（fibroblast growth factor 8，FGF8）处理神经干/祖细胞，使其表达酪氨酸羟化酶（tyrosine hydroxylase，TH，多巴胺的合成的限速酶）。[10.24.25]而 Xi 等[26]发现，诱导液中加入 CHIR99021、SHH、FGF8，分化产生了具有中脑特征的 DA 神经元，包括 TH、Lmx1a/b、FoxA2、FoxP1、Nurr1 和 En1 的阳性表达以及典型的电生理特性。CHIR99021 诱导中脑 DA 神经元的作用存在浓度依赖性。研究显示，在特定发育阶段，CHIR99021 诱导中脑 DA 神经元的作用浓度范围非常窄，当 CHIR99021 浓度过高或过低时会分别诱导神经祖细胞向后脑或前脑（间脑）细胞分化。此外，由 CHIR99021 和 SHH 诱导的中脑祖细胞不会自动分化为 DA 神经元，而 FGF8 可促进其向 DA 神经元分化。[26]

3 小分子化合物诱导成体干细胞神经分化

成体干细胞存在于胎儿和人体内不同组织。目前已发现和鉴别了不同来源的成体干细胞，包括骨髓、骨骼肌、脂肪等。成体干细胞具有多向分化潜能，且来源广泛，取材相对容易，致瘤风险低、不涉及伦理问题的优势。[27]小分子化合物通过改变成体干细胞的表观遗传、作用于特定信号通路，诱导其神经分化。表观遗传是指在 DNA 碱基序列不发生改变的前提下，生物表型和基因表达与功能发生了改变，并且产生可遗传的表型。表观遗传调节过程包括 DNA 甲基化修饰、组蛋白修饰、染色质重塑、非编码 RNA 定位、印记基因的动态表达等多种机制。[28]

3.1 骨髓间充质干细胞

研究表明，通过干细胞表观遗传修饰，可以有效地使成人骨髓来源的间充质干细胞（human bone marrow mesenchymal stem cells，hBMSCs）产生神经样细胞。[29.30.31]在实验中，学者将 hBMSCs 暴露于 TSA（组蛋白脱乙酰化抑制剂）、5-氮杂-2-脱氧胞苷、RG-108（DNA 甲基转移酶抑制剂）、forskolin（腺苷酸环化酶活化剂）、IBMX 或咯利普兰（cAMP 磷酸二酯酶抑制剂）、BrcAMP（cAMP 的抗水解形式）中进行神经诱导。结果表明，在诱导 24 小时的细胞中，与未处理的 hBMSCs 相比，多能性相关基因 Oct-4、Nanog、Klf4、c-Myc 和 Sox-2 的表达水平增加；在接下来 3 周，Oct-4、KLf4 和 Nanog 的表达逐渐降低；而被认为是多能性标记物以及神经细胞标记物的 Sox-2 表达水平逐渐增加。与多能基因相反，在诱导最初 24 小时中细胞几乎不表达神经基因，而接下来 3 周，神经细胞相关基因 Nestin、A2B5、NCAM、B3T、GFAP、NeuN 和 MAP2 的表达水平逐渐增加。实验表明表观修饰物提高 hBMSCs 的神经可塑性，有利于神经修复再生。[29]

此外，研究者使用双 Smad 抑制（DMH1 和 SB431542）与表观遗传修饰相结合的方法，可以有效促进 hBMSCs 的神经元分化和成熟。表明靶向特定信号通路和染色质修饰的特异性小分子组合可提高操纵成体干细胞的可塑性。[32]

3.2 脂肪来源干细胞

最近的研究中，Amirpour 等[33]通过使用三种小分子化合物（LDN193189、SB-431542 和 CKI-7）分别双 Smad 抑制和 WNT 信号通路抑制，诱导人脂肪来源干细胞（human adipose-derived stem cells，hADSC）向神经外胚层（眼神经）分化。研究表明，诱导后细胞形态从成纤维细胞样细胞变成具有神经突生长的神

经样细胞，并表达 OTX2 和 SIX3。其中，OTX2 被认为是神经前体细胞特异性因子[34]；SIX3 与前脑和眼睛发育有关。[35]此外，Xie 等[36]使用嗅鞘细胞条件培养基（OECCM）结合 SB431542、碱性成纤维细胞生长因子（bFGF）、forskolin、RA，将 hADSC 诱导分化为雪旺细胞（SCs）。结果表明分化后的 SCs 具有形成髓鞘的潜在能力，并且释放神经营养因子，如 NGF、BDNF 和 GDNF。

4 小分子化合物诱导体细胞神经转分化

体细胞转分化是由终末分化细胞不经过诱导型多能性细胞中间阶段，直接转换为另一种类型的功能细胞或祖细胞的重编程过程，也称谱系重编程。[37]有学者使用小分子化合物组合，顺序处理成纤维细胞转分化为 SCs。[38]首先用丙戊酸（VPA）消除细胞表观遗传特征，使细胞处于有利分化状态；随后用 Noggin、SB431452 和 CP21 分别双 Smad 抑制以及 WNT 信号通路激活，促进细胞向神经干/祖细胞分化；然后在补充有 bFGF、EGF、BDNF、N2 和 B27 的诱导液中培养；为了消除大鼠神经胶质细胞，将培养物至少用尿苷和 5-氟-2’-脱氧尿苷处理 7 天。所得诱导的 SCs 表达 SCs 特异性蛋白质，并在体外显示神经支持和髓鞘形成能力。

2014 年，裴钢[39]课题组首次报道在低氧环境下，采用三种小分子化合物（VPA、CHIR99021 和 Repsox）组合 VCR，成功将小鼠和人的成纤维细胞诱导为神经祖细胞（NPC）。三种化合物的鸡尾酒组合分别抑制组蛋白去乙酰化酶、GSK-3β信号通路以及 TGF-β信号通路，使体细胞退回到一个中间状态，然后再利用适于神经干细胞生长的培养条件诱导成为 NPC。而后，此课题组又补充报道了小分子化合物（VPA、CHIR99021、Repsox、Forskolin、SP600125、GO6983 和 Y-27632）组合 VCRFSGY 将正常人和阿尔兹海默症患者的成纤维细胞直接诱导为成熟的功能性神经元。化学混合物 VCRFSGY 可消除成纤维细胞特异性基因表达，特异性上调神经元基因表达并促进神经元转化，然而这种化学混合物的准确调节机制仍有待研究。[40]

同期，邓宏魁[41]研究组报道了四种小分子化合物（ISX9、Forskolin、CHIR99021、I-BET151）鸡尾酒组合将小鼠成纤维细胞直接转分化为神经元细胞。其中 ISX9 能够激活多种神经元特异性基因，包括 NeuroD1 和 Ngn2 等关键的神经命运基因的表达，而 I-BET151 可抑制成纤维细胞基因的表达。两种鸡尾酒需

要小分子之间的协同作用以实现体细胞的转转化；并且两个组合都包含CHIR99021和Forskolin，表明GSK-3β抑制和提高cAMP水平在神经元诱导中起关键作用。

5 展望

小分子化合物能快速诱导干细胞分化，时间上精确可控，作用效果通常可逆，通过改变小分子的浓度进行微调。此外，单个小分子可以同时调节多个特异性靶标，也可以多个小分子组合协同调控，实现定向分化。然而，目前诱导方案几乎采用小分子化合物组合方式，其过程是一个复杂的网络化的协作过程。这就需要深入研究小分子化合物的浓度依赖性和时间调控性，明确其机制，才能精确调控干细胞的生物学行为。总之，小分子化合物在再生医学领域有广阔的应用前景，将会为神经系统疾病的治疗方法带来深远影响。

参考文献

[1] Xu Y，Shi Y，Ding S. A chemical approach to stem-cell biology and regenerative medicine. Nature，2008，453(7193)：338-344.

[2] Kriks S，Shim JW，Piao J，et al. Dopamine neurons derived from human ES cells efficiently engraft in animal models of Parkinson’s disease. Nature，2011，480 (7378)：547–551.

[3] Zhang Y，Li W，Laurent T，et al. Small molecules，big roles--the chemical manipulation of stem cell fate and somatic cell reprogramming. J Cell Sci，2012，125(23)：5609–5620.

[4] Thomson JA，Itskovitz-Eldor J，Shapiro SS，et al. Embryonic stem cell lines derived from human blastocysts. Science，1998，282 (5391)：1145–1147.

[5] Neely MD，Litt MJ，Tidball AM，et al. DMH1，a highly selective small molecule BMP inhibitor promotes neurogenesis of hiPSCs：comparison of PAX6 and SOX1 expression during neural induction. ACS Chem Neurosci，2012，3(6)：482-491.

[6] 刘镕，赵琴平，董惠芬，等. TGF-β信号传导通路及其生物学功能. 中国病原生物学杂志，2014，9(1)：77-83.

Liu R，Zhao QP，Dong HF，et al. The TGF-β signaling pathways and their biological

functions. Journal of Pathogen Biology，2014，9(1)：77-83.

[7] 陈兵，易斌，鲁开智. Smad 蛋白家族调控细胞分化的研究进展. 医学研究生学报，2013，05：544-547.

Chen B，Yi B，Lu KZ. Advances in researches on Smad proteins in cell differentiation. J Med Postgra，2013，05：544-547.

[8] Elkabetz Y，Panagiotakos G，Al Shamy G，et al. Human ES cell-derived neural rosettes reveal a functionally distinct early neural stem cell stage. Genes Dev，2008，22 (2)：152–165.

[9] Park IH，Zhao R，West JA，et al. Reprogramming of human somatic cells to pluripotency with defined factors. Nature，2008，451 (7175)：141–146.

[10] Chambers SM，Fasano CA，Papapetrou EP，et al. Highly efficient neural conversion of human ES and iPS cells by dual inhibition of SMAD signaling. Nat Biotechnol，2009，27(3)：275-280.

[11] Xu RH，Sampsell-Barron TL，Gu F，et al. NANOG is a direct target of TGFbeta/activin-mediated SMAD signaling in human ESCs. Cell Stem Cell，2008，3 (2)：196–206.

[12] Xu RH，Chen X，Li DS，et al. BMP4 initiates human embryonic stem cell differentiation to trophoblast. Nat Biotechnol，2002，20(12)：1261–1264.

[13] D'Amour KA，Agulnick AD，Eliazer S，et al. Efficient differentiation of human embryonic stem cells to definitive endoderm. Nat Biotechnol，2005，23(12)：1534–1541.

[14] Laflamme MA，Chen KY，Naumova AV，et al. Cardiomyocytes derived from human embryonic stem cells in pro-survival factors enhance function of infarcted rat hearts. Nat Biotechnol，2007，25(9)：1015–1024.

[15] Munoz-Sanjuan I，Brivanlou AH. Neural induction，the default model and embryonic stem cells. Nat Rev Neurosci，2002，3(4)：271–280.

[16] Zhou J，Su P，Li D，et al. High-efficiency induction of neural conversion in human ESCs and human induced pluripotent stem cells with a single chemical inhibitor of transforming growth factor beta superfamily receptors. Stem Cells，2010，

28(10)：1741-1750.

[17] Shimojo，Onodera K，Doi-Torii Y，et al. Rapid，efficient，and simple motor neuron differentiation from human pluripotent stem cells. Mol Brain，2015，8(1)：79-94.

[18] Mica Y，Lee G，Chambers SM，et al. Modeling neural crest induction，melanocyte specification，and disease-related pigmentation defects in hESCs and patient-specific iPSCs. Cell reports，2013，3(4)：1140–1152.

[19] Du ZW，Chen H，Liu H，et al. Generation and expansion of highly pure motor neuron progenitors from human pluripotent stem cells. Nat Commun，2015，6(3)：6626-6635.

[20] Chen X，Li Q，Xu H，et al. Sodium iodate influences the apoptosis，proliferation and differentiation potential of radial glial cells in vitro. Cell Physiol Biochem，2014，34(4)：1109–1124.

[21] Liu H，Zhang SC. Specification of neuronal and glial subtypes from human pluripotent stem cells. Cell Mol Life Sci，2011，68(24)：3995-4008.

[22] Maury Y，Côme J，Piskorowski RA，et al. Combinatorial analysis of developmental cues efficiently converts human pluripotent stem cells into multiple neuronal subtypes. Nat Biotechnol，2015，33(1)：89–96.

[23] Fasano CA，Chambers SM，Lee G，et al. Efficient derivation of functional floor plate tissue from human embryonic stem cells. Cell Stem Cell，2010，6(4)：336–347.

[24] Hargus G，Cooper O，Deleidi M，et al. Differentiated Parkinson patient-derived induced pluripotent stem cells grow in the adult rodent brain and reduce motor asymmetry in Parkinsonian rats. Proc Natl Acad Sci USA，2010，107(36)：15921–15926.

[25] Morizane A，Darsalia V，Guloglu MO，et al. A simple method for large-scale generation of dopamine neurons from human embryonic stem cells. J Neurosci Res，2010，88(16)：3467–3478.

[26] Xi J，Liu Y，Liu H，et al. Specification of midbrain dopamine neurons from primate pluripotent stem cells. Stem Cells，2012，30(8)：1655-1663.

[27] 李进，侯俊，胡敏.干细胞基础研究热点及应用难题. 解放军医学杂志，2012，37(6)：659-661.

Li J，Hou J，Hu M. Hot spots in fundamental stem cell research and their difficulties in application studies. Med J Chin PLA，2012，37(6)：659-661.

[28] 姜楠，潘学峰. 表观遗传学及现代表观遗传生物医药技术的发展. 生物技术通报，2015，31(4)：105-119.

Jiang N， Pan XF. The Developments of Epigenetics and Epigenetics-based Modern Biomedicine and Pharmaceutics. Biotechnology Bulletin，2015，31(4)：105-119.

[29] Alexanian AR. An efficient method for generation of neural-like cells from adult human bone marrow-derived mesenchymal stem cells. Regen Med ，2010，5(6)：891–900.

[30] Zhang Z， Alexanian AR. Dopaminergic-like cells from epigenetically reprogrammed mesenchymal stem cells. J Tissue Eng Regen Med，2012，16(11)：2708–2714.

[31] Zhang Z， Alexanian AR. The neural plasticity of early-passage human bone marrow-derived mesenchymal stem cells and their modulation with chromatin-modifying agents. J Tissue Eng Regen Med，2014，8(5)：407-413.

[32] Alexanian AR， Liu QS， Zhang Z. Enhancing the efficiency of direct reprogramming of human mesenchymal stem cells into mature neuronal-like cells with the combination of small molecule modulators of chromatin modifying enzymes， SMAD signaling and cyclic adenosine monophosphate levels. Int J Biochem Cell Biol，2013，45(8)：1633-1638.

[33] Amirpour N， Razavi S， Esfandiari E， et al. Hanging drop culture enhances differentiation of human adipose-derived stem cells into anterior neuroectodermal cells using small molecules. Int J Dev Neurosci，2017，59(7)：21-30.

[34] Viczian AS. Advances in retinal stem cell biology. J Ophthalmic Vis Res，2013，8(2)：147-159.

[35] Lagutin OV，Zhu CC，Kobayashi D，et al. Six3 repression of Wnt signaling in the anterior neuroectoderm is essential for vertebrate forebrain development. Genes Dev.，

2003，17(3)：368-379.

[36] Xie S，Lu F，Han J，et al. Efficient generation of functional Schwann cells from adipose-derived stem cells in defined conditions. Cell Cycle，2017，16(9)：841-851.

[37] 付艳宾，龙媛，谢欣. 全化学诱导体细胞重编程和转分化. 生命科学，2016，28(8)：941-948.

Fu YB， Long Y， Xie X. Recent progress in chemical-induced somatic cell reprogramming and trans-differentiation. Chinese Bulletin of Life Sciences，2016，28(8)：941-948.

[38] Thoma EC，Merkl C，Heckel T，et al. Chemical conversion of human fibroblasts into functional Schwann cells. Stem Cell Reports，2014，3(4)：539-547.

[39] Cheng L，Hu W，Qiu B，et al. Generation of neural progenitor cells by chemical cocktails and hypoxia. Cell Res，2014，24(6)：665-679.

[40] Hu W，Qiu B，Guan W，et al. Direct Conversion of Normal and Alzheimer's Disease Human Fibroblasts into Neuronal Cells by Small Molecules. Cell Stem Cell，2015，17(2)：204-212.

[41] Li X，Zuo X，Jing J，et al. Small-molecule-driven direct reprogramming of mouse fibroblasts into functional neurons. Cell Stem Cell，2015，17(2)：195-203.